

(19)

Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

EP 0 741 133 A2

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
06.11.1996 Patentblatt 1996/45

(21) Anmeldenummer: 96106423.5

(22) Anmeldetag: 24.04.1996

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 263/20, C07D 401/12,  
C07D 401/04, C07D 413/12,  
C07D 413/06, C07D 211/58,  
C07D 211/22, C07D 211/44,  
C07D 207/26, C07D 243/24,  
C07C 257/18

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

(30) Priorität: 05.05.1995 DE 19516483

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH  
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:  
• Gante, Joachim, Prof.  
64289 Darmstadt (DE)

- Juraszyk, Horst, Dr.  
64342 Seeheim (DE)
- Raddatz, Peter, Dr.  
64342 Seeheim (DE)
- Wurziger, Hanns, Dr.  
64291 Darmstadt (DE)
- Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr.  
61231 Bad Nauheim (DE)
- Melzer, Guido, Dr.  
65719 Hofheim/Ts. (DE)

## (54) Adhäsionsrezeptor-Antagonisten

## (57) Verbindungen der Formel I



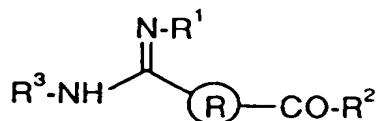
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.

EP 0 741 133 A2

**Beschreibung**

Die Erfindung betrifft neue Adhäsionsrezeptor-Antagonisten der Formel I

5



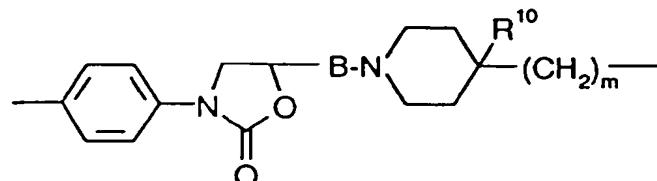
10

worin

R

15

(a)



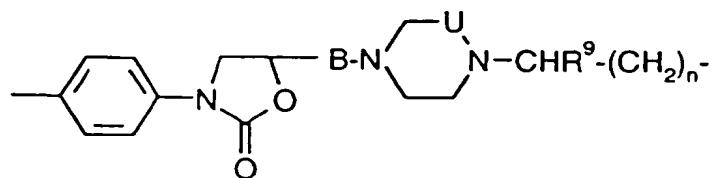
20

mit B = CH<sub>2</sub>, CO oder CS, R<sup>10</sup> = OH oder H und  
m = 0, 1, 2, 3 oder 4;

25

(b)

30



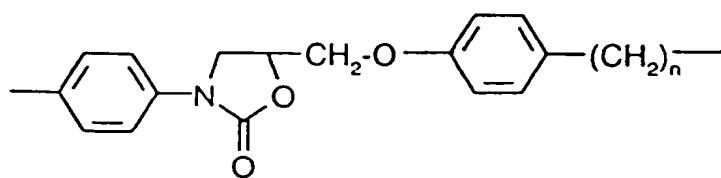
35

mit B = CH<sub>2</sub>, CO oder CS, U = CH<sub>2</sub> oder CO und R⁹ = H,  
CO<sub>2</sub>H oder CO<sub>2</sub>A sowie n = 0, 1, 2 oder 3;

40

(c)

45



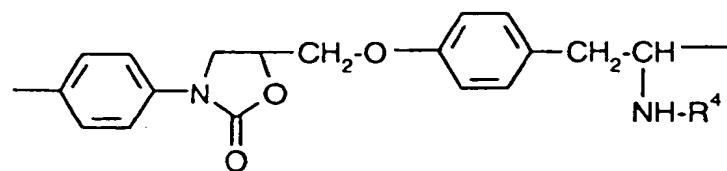
50

mit n = 1, 2, 3 oder 4;

55

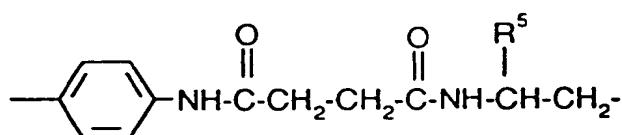
**EP 0 741 133 A2**

(d)



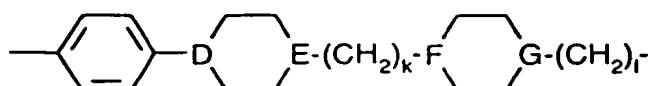
mit  $R^4 = H, A-SO_2, Ar-SO_2, A-CO, Ar-CO$  oder  $Het-CO$ ;

(e)



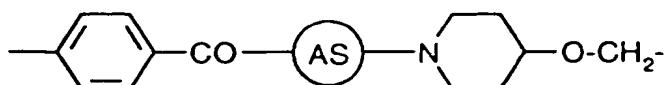
mit  $R^5 = H, A, Alkynyl, Alkenyl$  mit jeweils 2-5 C-Atomen oder  $Ar$ ;

(f)



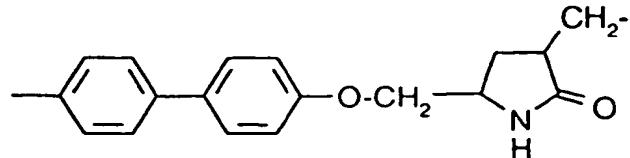
mit D, E, F und G jeweils unabhängig voneinander CH oder N und  
k und l jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei k = 0 ausgeschlossen ist, sofern E und F  
jeweils N und l = 0 ausgeschlossen ist, sofern G = N bedeuten;

(g)



wobei AS einen Aminosäurerest, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, Arg, Asn, Asp, Cys,  
Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr oder Val, bedeutet, welcher über Peptid-  
bindungen gebunden ist;

(h)



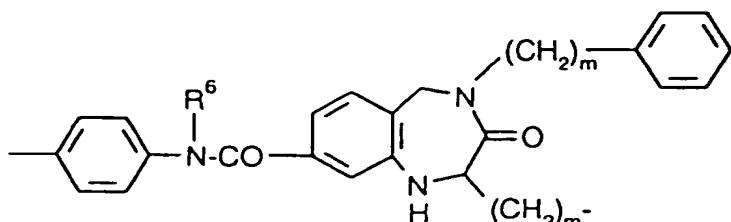
55

EP 0 741 133 A2

(i)

5

10



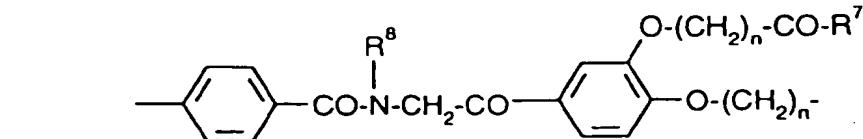
mit  $R^6 = H$  oder A und  
m jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4;

15

(k)

20

25

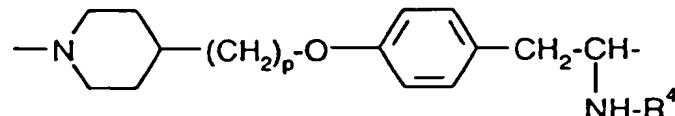


mit  $R^7 = OH, OA, OAr, OHet, NHOH, NH_2, NHA$  oder  $NA_2$ .  
 $R^8 = H$  oder A und  
n jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;  
oder

30

(l)

35



wobei  $R^4$  die bereits unter (d) angegebene Bedeutung besitzt und p 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

40

$R^1 = H, A, Ar-CO, A-CO, OH, OA$  oder  $AO-CO$ ;

$R^2 = OH, OA, OAr, OHet, NHOH, NH_2, NHA$  oder  $NA_2$ ;

45

$R^3 = A-CO, Ar-CO, Het-CO, Het-O-CO, Ar-O-CO, A-O-CO, Ar-SO_2$  oder  $A-SO_2$ ;

A Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen;

50

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, F, Cl, Br, I, OA, -O-CH2-O-, COOA, COOH, CF3, OH, NO2, CN, O-CO-A, NH2, NHA oder NA2 substituiertes Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen, Diphenylmethyl oder Benzyl und

55

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterozyklus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch F, Cl, Br, CF3, A, OH, OA, CN oder NO2 substituiert sein kann, bedeuten.

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

Ähnliche Verbindungen sind aus der EP-A1-0 623 615 (DE 43 14 378) bekannt.

EP 0 741 133 A2

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Diese Aufgabe wurde durch die Erfindung gelöst. Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I sowie ihre Solvate und Salze bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der  $\beta_3$ - oder  $\beta_5$ -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Falle der Integreine  $\alpha_v\beta_3$ ,  $\alpha_v\beta_5$  und  $\alpha_{IIb}\beta_3$ . Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Bio. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben wird. Insbesondere hemmen sie die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des von-Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glycoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäserer Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Die Verbindungen beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können daher zur Behandlung von Thrombosen, Apoplexie, Herzinfarkt, Angina pectoris, osteolytische Erkrankungen, insbesondere Osteoporose und Restenose nach Angioplastie, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose und von akutem Nierenversagen verwendet werden. Die Verbindungen hemmen oder verhindern die Gefäßausbildung und zeigen somit einen antiangiogenetischen Effekt. Ferner haben die Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Anti-Tumor-Mittel eingesetzt werden.

Es gibt Hinweise, daß Tumorzellen durch Mikrothrombi in die Gefäße gelangen und somit vor der Detektion durch die Zellen des Immunsystems geschützt sind. Ebenso wirken Mikrothrombi unterstützend auf die Bindung der Tumorzellen an die Gefäßwände. Da die Bildung der Mikrothrombi im Zusammenhang mit der Fibrinogen-Bindung zum Fibrinogen-Rezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) steht, gelten Fibrinogen-Bindungs-Inhibitoren ebenfalls als Metastase-Inhibitoren. Sie verhindern durch ihre antiangiogenetischen Fähigkeiten die Blut- und Nährstoffversorgung der Tumorzellen.

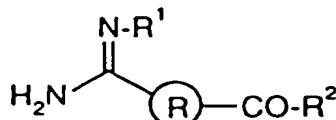
Die Verbindungen eignen sich zudem als antimikrobielle Wirkstoffe, die Infektionen, wie sie beispielsweise durch Bakterien, Pilze oder Hefen ausgelöst werden, verhindern können. Die Substanzen können daher vorzugsweise als begleitende antimikrobielle Wirkstoffe gegeben werden, wenn Eingriffe an Organismen vorgenommen werden, bei denen körperfremde Stoffe, wie z.B. Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher, eingesetzt werden. Sie wirken als Antiseptika. Antimikrobielle Aktivitäten der Verbindungen können z.B. nach der Methode von P. Valentín-Weigand et al., beschrieben in Infection and Immunity, 2851-2855 (1988), nachgewiesen werden.

Die anderen Eigenschaften der Verbindungen können nach Methoden nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 462 960 beschrieben sind. Die Hemmung der Fibrinbindung an den Fibrinogenrezeptor kann nach der Methode nachgewiesen werden, die in der EP-A1-0 381 033 angegeben ist. Die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung läßt sich in vitro nach der Methode von Born (Nature 4832, 927-929, (1962)) nachweisen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der angegebenen Formel I sowie von deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

(i) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysernden oder hydrogenolysernden Mittel in Freiheit setzt, oder daß man

40 (ii) eine Verbindung der Formel II



worin

50 R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen besitzen,  
mit einer Verbindung der Formel III

R<sup>3</sup>-X

III,

55

worin

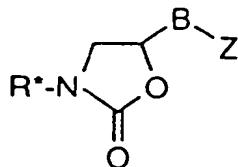
R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung besitzt  
und

EP 0 741 133 A2

X OH, F, Cl, Br, I oder eine andere leicht verdrängbare Abgangsgruppe ist, bedeutet,

umsetzt, oder daß man

5 (iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 mit R = (a), (b), (c) oder (d),  
eine Verbindung der Formel IV



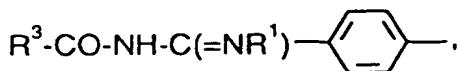
IV,

15

worin

R\*

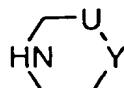
20



25 wobei R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup>, ebenso wie B, die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen  
und

Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel Va

30



Va,

35

worin

40 Y -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COR<sup>2</sup>, -N-CH(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR oder -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>2</sup>, wobei U, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, m und n die  
in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen,  
oder einer Verbindung der Formel Vb

45



Vb,

50

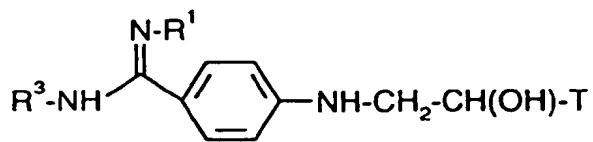
worin

L -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>2</sup> oder -CH<sub>2</sub>-CH(NHR<sup>4</sup>)-COR<sup>2</sup>, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und n die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen besitzen, und

55

X' OH oder einen aus OH ableitbaren salzartigen Rest bedeutet, umsetzt, oder daß man  
eine Verbindung der Formel VI

5



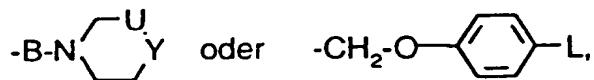
VI,

10

worin

T

15



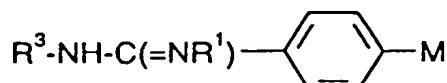
wobei B, L, U und Y sowie

20

$R^1$  und  $R^3$  die bereits angegebenen Bedeutungen haben, mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlensäure umsetzt, oder daß man

(iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, mit  $R = (e), (f), (g), (h), (i)$  oder  $(k)$ , eine Verbindung der Formel VII

25



VII,

30

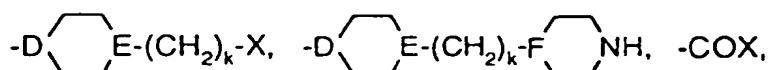
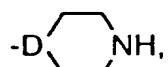
worin

35

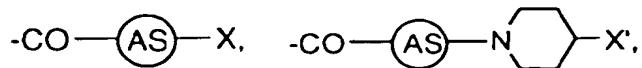
$R^1$  und  $R^3$  die bereits angegebenen Bedeutungen haben, und

M  $\quad NH_2, NH-CO-(CH_2)_2-COX,$

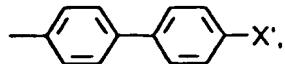
40



45



50



55

$-NR^6H$  oder  $-CONR^8H$ , wobei D, E, F, X, X',  $\oplus \cdot R^6, R^8$  und k die bereits angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel VIII

 $R^2-CO-Q$ 

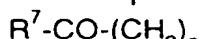
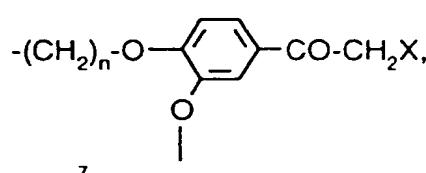
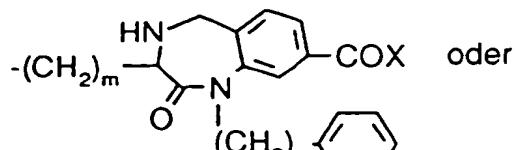
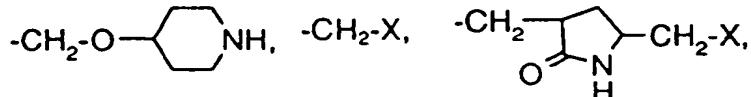
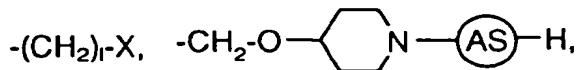
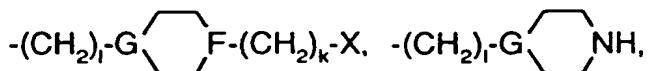
VIII,

**EP 0 741 133 A2**

worin

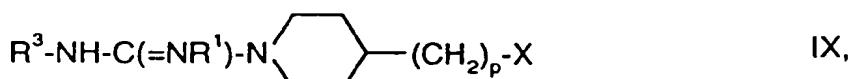
R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung besitzt und

5 Q -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>5</sup>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COX, -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub>,



wobei F, G, X, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, ⊕, k, l, m und n die bereits angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, oder daß man

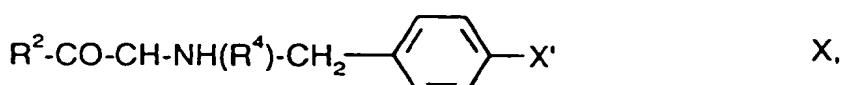
35 (v) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, mit R = (I), eine Verbindung der Formel IX



worin

R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, X und p die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel X

45



50

worin

R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und X' die angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, oder daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, in einer Verbindung, die an sich der Formel I entspricht

55 (vi) einen Rest R<sup>1</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> umwandelt, indem man

- alkyliert oder acyliert, oder daß man

EP 0 741 133 A2

(vii) einen Rest R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>2</sup> umwandelt, indem man

- ein Amid alkyliert
- eine Cyan-Gruppe vollständig oder teilweise hydrolysiert
- eine COOH-Gruppe verestert oder
- eine COOH- oder COOA-Gruppe in ein Amid überführt, oder daß man,

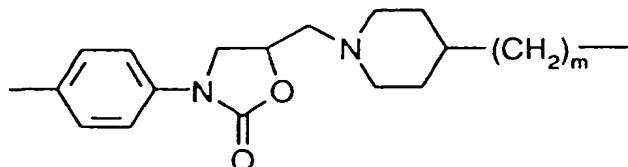
(viii) eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

10 Die Verbindungen der Formel I besitzen mindestens ein chirales Zentrum und können daher in mehreren enantiomeren Formen auftreten. Alle diese Formen (z.B. R- und S-Formen) und deren Gemische (z.B. die RS-Formen) sind in der Formel I eingeschlossen.

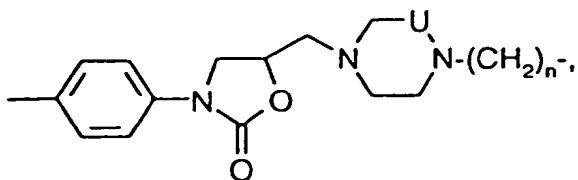
15 Vor- und nachstehend haben sämtliche Reste bzw. Parameter, die bei den Formeln I bis X angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist. Falls mehrere gleich bezeichnete Gruppen oder Parameter im Molekül vorhanden sind, können sie unabhängig voneinander verschiedene Definitionen annehmen.

20 In den vorstehenden Formeln hat die Gruppe A 1-6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Im einzelnen bedeutet A vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl.

Der Rest  $\textcircled{B}$  steht besonders bevorzugt für



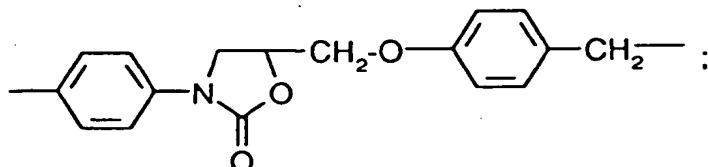
30 mit m = 0 oder 1 oder für



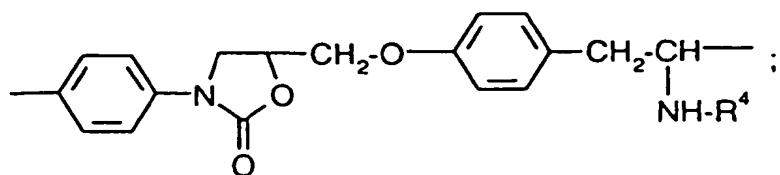
40 mit U = CO oder CH<sub>2</sub> und

n = 0, 1 oder 2

ferner aber auch vorzugsweise für



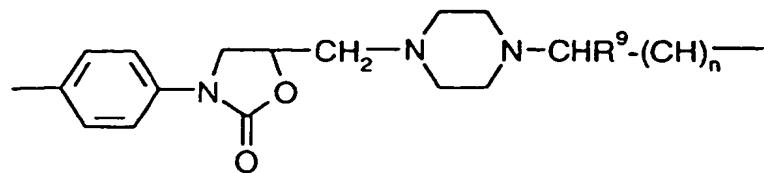
50



**EP 0 741 133 A2**

mit  $R^4 = H, A-SO_2$  oder  $Ar-SO_2$ ;

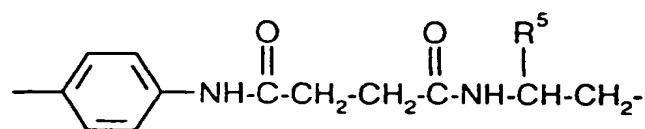
5



10

mit  $n = 1$  oder  $2$  und  
 $R^9 = COOH, COOA$  oder  $H$ ;

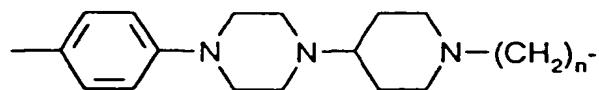
15



20

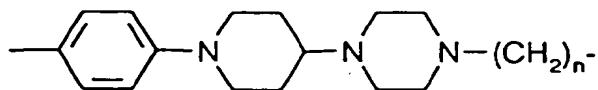
mit  $R^5 = H, A$ , Alkinyl oder Alkenyl mit 2-4 C-Atomen oder Ar;

25



mit  $n = 1$  oder  $2$ ;

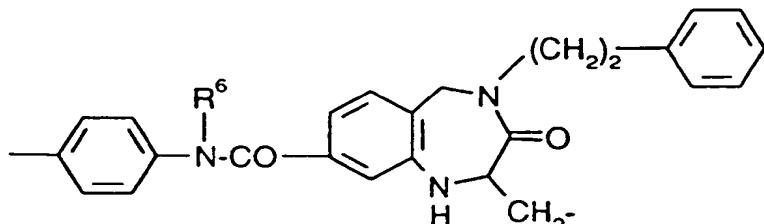
30



35

mit  $n = 1$  oder  $2$ ;

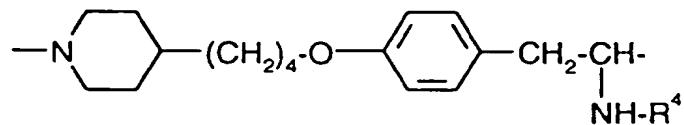
40



45

mit  $R^6 = H$  oder  $A$ ;

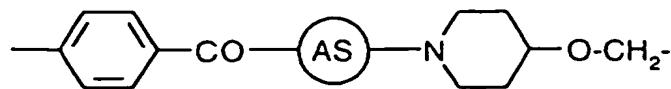
50



55

mit  $R^4 = SO_2-A$  oder

5



wobei AS einen Aminosäurerest, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr oder Val, bedeutet, welcher über Peptidbindungen gebunden ist.

10 R<sup>1</sup> ist bevorzugt Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

R<sup>2</sup> ist bevorzugt OH oder OA, aber auch bevorzugt Phenyl-CH<sub>2</sub>-O-(Benzyl), während R<sup>3</sup> vorzugsweise A-CO, Ar-CO, Het-CO, Ar-O-CO, Ar-SO<sub>2</sub> oder A-SO<sub>2</sub> ist.

Ar ist vorzugsweise Phenyl, Benzyl oder Diphenylmethyl, ferner aber auch bevorzugt 1- oder 2-Naphthyl, wobei die genannten Reste vorzugsweise unsubstituiert sind, aber auch ein-, zwei- oder dreifach durch die genannten Reste, insbesondere A, F, Cl, Br, Methylendioxy, COOH, COOCH<sub>3</sub>, O-CO-A, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, OH oder OA, substituiert sein können.

15 Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Iothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolinyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolinyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 9-Carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl. Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

20 Het kann also z.B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1,2,3,6-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolinyl.

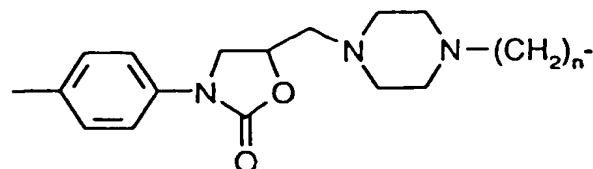
25 Für die gesamte Erfindung gilt, daß sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

30 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die nachstehenden Formeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

35 in Ia      R gleich

45

50

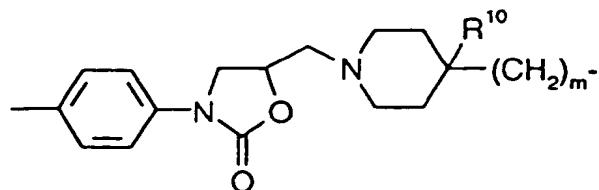


ist, und n 1 oder 2 und R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet;

55

in Ib R gleich

5

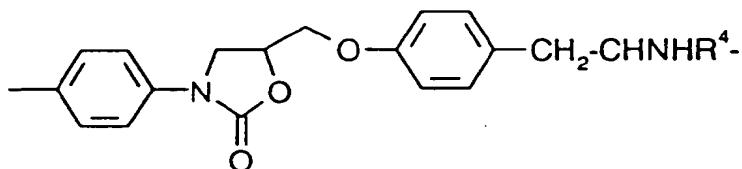


10

ist, R<sup>10</sup> Wasserstoff oder OH, m 0 oder 1 und R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet;

in Ic R gleich

15

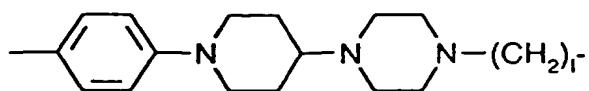


20

ist, und R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet;

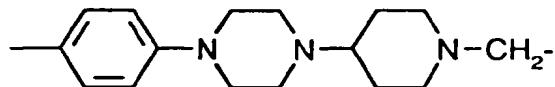
25 in Id R gleich

30

mit l = 1 oder 2 ist, und R<sup>1</sup> Wasserstoff bedeutet;

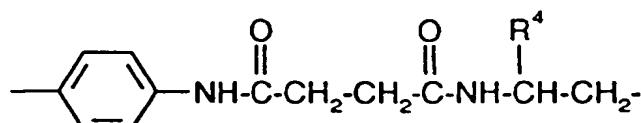
35 in Ie R gleich

40

ist, R<sup>1</sup> Wasserstoff und R<sup>2</sup> OH oder OA bedeutet;

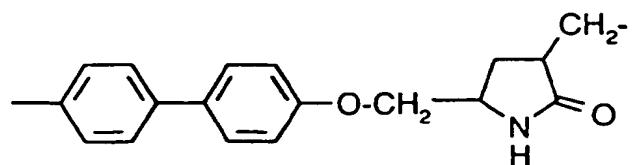
45 in If R gleich

50

mit R<sup>4</sup> = A, Alkenyl oder Alkynyl mit 2-4 C-Atomen ist; oder

55

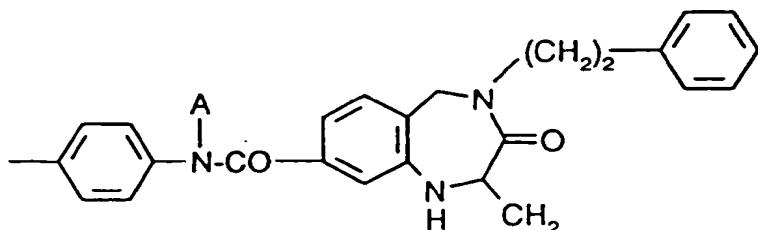
5



10

oder

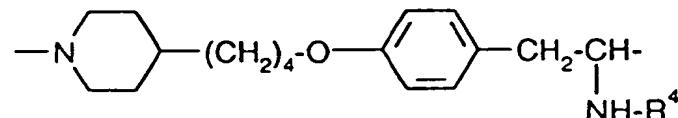
15



20

oder

25



30

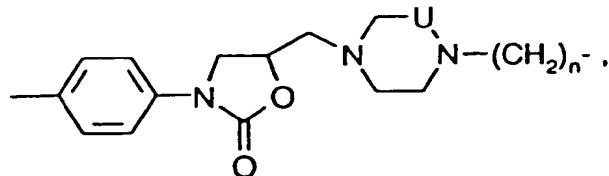
mit  $OR^4 = A-SO_2^-$  oder  $Ar-SO_2^-$  bedeutet;in Ig  $R^3$  Benzoyl, 1 - oder 2-Naphthyl, Furoyl, Thienoyl oder Carbobenzoxy und  $R^2 OH$  oder  $OA$  bedeutet;

35

in Ih

R

40



45

 $n$  1 oder 2, U CO oder  $CH_2$ ,  $R^2 OH$  oder  $OA$  und  $R^3$  Benzoyl oder 1- oder 2-Naphthyl bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; ferner J. Med. Chem. 37, 3881-3886 (1994), EP-A1-0 381 033, 50 EP-A1-0 462 960) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die sonst der Formel I entsprechen, aber an Stelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die an Stelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbun-

den ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, insbesondere solche, die an Stelle einer HN-Gruppe eine R'-N-Gruppe tragen, worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, und/oder solche, die an Stelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z.B. solche, die der Formel I entsprechen, jedoch an Stelle einer Gruppe -COOH eine Gruppe -COOR" tragen, worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet.

5 Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl- (z.B. 2,4-Dinitrophenyl (DNP)), Aralkoxymethyl- (z.B. Benzyloxymethyl (BOM)) oder Aralkyl-gruppen (z.B. Benzyl, 4-Nitrobenzyl, Triphenylmethyl). Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren im weitesten Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl- und vor allem Aralkoxy carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie Phenoxyacetyl; Alkoxy carbonyl wie Methoxy carbonyl, Ethoxy carbonyl, 2,2,2-Trichloroethoxy carbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl (BOC), 2-Jodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie Benzyloxycarbonyl (CBZ), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 9-Fluorenylmethoxycarbonyl (FMOC). Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC, DNP und BOM, ferner CBZ, Benzyl und Acetyl.

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an einer anderen Stelle des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die obengenannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. tert.-Butyl, Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl und Acetyl, wobei Benzyl und Acetyl besonders bevorzugt sind.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden funktionellen Derivate der Verbindungen der Formel I können nach üblichen Methoden hergestellt werden, wie sie z.B. in den genannten Standardwerken und Patentanmeldungen beschrieben sind, z.B. durch Umsetzung von Verbindungen, die den Formeln II und III entsprechen, wobei jedoch mindestens eine dieser Verbindungen eine Schutzgruppe an Stelle eines H-Atoms enthält.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z.B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit Trifluoressigsäure oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie Dimethylformamid (DMF), halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO), ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage.

Trifluoressigsäure wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70%iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°; vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die BOC-Gruppe kann z.B. bevorzugt mit 40%iger Trifluoressigsäure in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5 n HCl in Dioxan bei 15-60° abgespalten werden, die FMOC-Gruppe mit einer etwa 5-20%igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-50°. Eine Abspaltung der DNP-Gruppe gelingt z.B. auch mit einer etwa 3-10%igen Lösung von 2-Mercaptoethanol in DMF/Wasser bei 15-30°.

Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z.B. BOM, CBZ oder Benzyl) können z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z.B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z.B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z.B. gut an 5-10%igem Pd-C in Methanol bei 20-30°.

Verbindungen der Formel I können bevorzugt auch durch Reaktion einer Verbindung der Formel II mit einem Carbonsäurederivat der Formel III erhalten werden. Dabei bedient man sich zweckmäßig der an sich bekannten Methoden zur Acylierung von Aminen.

Die Gruppe X in der Formel III bedeutet vorzugsweise Cl, Br, I, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylsulfonyloxy wie Methan- oder Ethansulfonyloxy oder C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Arylsulfonyloxy wie Benzol-, p-Toluol- oder 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy.

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart einer zusätzlichen Base, z.B. eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids oder carbonats wie Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Dichlormethan, einem Ether wie THF oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 200, vorzugsweise zwischen 0 und 120°. Falls die Fluchtgruppe von Iod verschieden ist, empfiehlt sich ein Zusatz eines Iodids wie Kaliumiodid.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind in der Regel bekannt und können z.B. nach den in EP 0 623 615 (korrespondierend zu DE 43 14 378) beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Zur Herstellung eines Amidins der Formel II kann man an ein Nitril der Formel II Ammoniak anlagern. Die Anlage-

rung erfolgt bevorzugt mehrstufig, indem man in an sich bekannter Weise a) das Nitril mit H<sub>2</sub>S in ein Thioamid umwandelt, das mit einem Alkylierungsmittel, z.B. CH<sub>3</sub>I, in den entsprechenden S-Alkyl-imidothioester übergeführt wird, welcher seinerseits mit NH<sub>3</sub> zum Amidin reagiert, b) das Nitril mit einem Alkohol, z.B. Ethanol in Gegenwart von HCl in den entsprechenden Imidoester umwandelt und diesen mit Ammoniak behandelt, oder c) das Nitril mit Lithiumbis-(trimethylsilyl)-amid umsetzt und das Produkt anschließend hydrolysiert.

Analog sind die entsprechenden N-Hydroxy-amidine der Formel II aus den Nitrilen erhältlich, wenn man nach a) oder b), aber mit Hydroxylamin an Stelle von Ammoniak arbeitet. Diese Produkte können dann auch modifiziert werden, indem man sie z. B. mit Wasserstoffgas reduziert.

Die Verbindungen der Formel III sind bekannt und zum größten Teil kommerziell erhältlich.

Die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III erfolgt wie bereits zuvor beschrieben.

Ferner ist es möglich, eine Verbindung der Formel I, worin R (a), (b), (c) oder (d) bedeutet, zu erhalten, indem man eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel Va oder Vb umsetzt.

Die Verbindungen der Formel IV sind teilweise aus EP 0 623 615 bekannt oder können nach den dort beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Sie können z.B. hergestellt werden durch Reaktion eines substituierten Anilins der Formel R<sup>\*</sup>-NH<sub>2</sub> mit einer Ver-

bindung der Formel R<sup>5</sup>CH<sub>2</sub>-CHR<sup>6</sup>-CH<sub>2</sub>OH (worin R<sup>5</sup> Cl, Br oder eine andere geeignete Abgangsgruppe bedeutet und R<sup>6</sup>OH oder R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> zusammen auch O sind) zu einer Verbindung der Formel R<sup>\*</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CHR<sup>8</sup>-CH<sub>2</sub>OH (worin R<sup>8</sup> OH bedeutet), Reaktion mit einem Derivat der Kohlensäure wie Diethylcarbonat zu 3-R<sup>1</sup>-5-hydroxymethyl-2-oxazolidinonen und gegebenenfalls Umwandlung der Hydroxymethylgruppe in eine CH<sub>2</sub>Z'-Gruppe (wobei Z eine Fluchtgruppe bedeutet), z.B. mit SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, Methansulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid. Die Verbindungen der Formel Vb

sind in der Regel bekannt oder in Analogie zu bekannten Verbindungen aus geeigneten Phenolderivaten oder aus Phenol herstellbar. Das gleiche gilt für die Verbindungen der Formel Va. Sie können nach an sich bekannten Methoden aus Piperidin- oder Piperazinderivaten hergestellt werden.

Die Umsetzung gelingt unter ähnlichen Bedingungen wie sie zuvor für die Reaktion zwischen Verbindungen II und III beschrieben wurde.

Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden durch Reaktion einer Verbindung der Formel IV (oder eines reaktionsfähigen Derivats davon) mit einem reaktiven Derivat der Kohlensäure.

Als Kohlensäurederivate eignen sich insbesondere Dialkylcarbonate wie Diethylcarbonat, ferner auch Chlorameisensäurealkylester wie Ethyl-chlorformiat. Bevorzugt dient das Kohlensäurederivat, das zweckmäßig im Überschuss eingesetzt wird, auch als Lösungs- bzw. Suspensionsmittel.

Es kann aber auch eines der angegebenen Lösungsmittel anwesend sein, sofern es bei dieser Umsetzung inert ist. Weiterhin empfiehlt sich der Zusatz einer Base, insbesondere eines Alkalimetallalkoholats wie Kalium-tert.-butylat. Man arbeitet zweckmäßig bei Reaktionstemperaturen zwischen 0 und 150°, vorzugsweise zwischen 70 und 120°.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV sind in der Regel neu. Sie sind z.B. erhältlich durch Funktionalisierung der oben genannten Verbindungen der Formel R<sup>\*</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>OH zu Verbindungen der Formel R<sup>\*</sup>-NH-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Z und Reaktion mit Verbindungen der Formel Va oder Vb.

Ebenso ist es möglich Verbindungen der Formel I, worin R (e), (f), (g), (h), (i) oder (k) bedeutet, zu erhalten, indem man eine Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel VIII umsetzt.

Die Herstellung der Verbindungen VII und VIII kann nach an sich bekannten Methoden, wie sie z.B. in J. March, Adv. Org. Chem. 3rd. Edition, J. Wiley & Sons (1985) beschrieben sind, erfolgen.

So ist es z.B. möglich eine Verbindung der Formel VII herzustellen, indem man ein p-CN-Anilin, welches gegebenenfalls an der NH<sub>2</sub>-Gruppe derivatisiert ist, wie bereits beschrieben, in ein p-Amidinoanilin zu überführen und dieses anschließend mit einer Verbindung der Formel R<sup>3</sup>-X, wobei X vorzugsweise Cl oder Br bedeutet, zu acylieren. Ferner kann man ein durch den Rest R<sup>3</sup>-CO-NH-C(=NR<sup>1</sup>) substituiertes Benzoesäurederivat in ein anderes Säurederivat

Überführen oder mit einer Aminosäure bzw. einer entsprechend derivatisierten Aminosäure verknüpfen, um eine Verbindung der Formel VII zu erhalten.

Die Herstellung der Carbonsäuren bzw. Carbonsäurederivate der Formel VIII ist trivial und kann nach an sich bekannten Methoden erfolgen.

Bei der Umsetzung von VII mit VIII ist es ebenfalls zweckmäßig, in Gegenwart einer Base oder mit einem Überschuß der basischen Komponente zu arbeiten. Als Basen eignen sich bevorzugt z.B. Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide, -carbonate, -alkoholate oder organische Basen wie Triethylamin oder Pyridin, die auch im Überschuß angewendet werden und dann gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können.

Als inerte Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, THF oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglycoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Nitrile wie Acetonitril; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat; Amide wie Phosphorsäurehexamethyltriamid; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Chloroform, Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan oder Kohlenstofftetrachlorid; Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol. Weiterhin eignen sich Gemische dieser Lösungsmittel untereinander.

Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des gewählten Lösungsmittels.

Verbindungen der Formel I können auch durch Umsetzung einer Verbindung der Formel IX mit einer Verbindung der Formel X hergestellt werden.

Bezüglich der Herstellung der Edukte IX und X sowie der Umsetzung beider Verbindungen miteinander gilt das bereits zuvor für die Verbindungen VII und VIII Gesagte.

Weiterhin ist es möglich, in einer Verbindung der Formel I einen Rest R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>2</sup> umzuwandeln, indem man einen Ester der Formel I verseift oder eine Carbonsäure der Formel I verestert.

Zur Veresterung kann man eine Säure der Formel I (R<sup>2</sup> = H) mit einem Überschuß eines Alkohols der Formel R<sup>2</sup>-OH (R<sup>2</sup> = A oder Benzyl) behandeln, zweckmäßig in Gegenwart einer starken Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100, vorzugsweise 20 und 50°.

Umgekehrt kann ein Ester der Formel I (R<sup>2</sup> = A oder Benzyl), in die entsprechende Säure der Formel I (R<sup>2</sup> = H) umgewandelt werden, zweckmäßig durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach einer der oben angegebenen Methoden, z.B. mit NaOH oder KOH in Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 40°, vorzugsweise 10 und 30°.

Ebenso kann man Cyangruppen vollständig oder teilweise hydrolysierten.

Ferner ist es möglich, daß man einen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>3</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>3</sup> umwandelt.

Insbesondere kann man primäre oder sekundäre Aminogruppen alkylieren, acylieren, amidinieren oder mit konventionellen Aminoschutzgruppen oder Alkyl- oder Arylsulfonylgruppen versehen bzw. in umgekehrter Weise durch Entfernung dieser Gruppen freisetzen.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbaresige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure,

Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxy-ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalinmono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden.

Es ist auch möglich, Carbonsäuren der Formel I (R<sup>2</sup> = H) durch Umsetzung mit entsprechenden Basen in ihre Metall- oder Ammoniumsalze umzuwandeln, z.B. ihre Natrium-, Kalium- oder Calciumsalze.

Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch-aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch-aktiven Camphersulfonsäuren wie β-Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-phenyl-glycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/ Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

Natürlich ist es auch möglich, optisch-aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe (z.B. solche der Formel II) verwendet, die bereits optisch-aktiv sind.

Die Verbindungen der Formel I können ebenso in tautomerer Formen auftreten. Alle diese Tautomeren werden von der Erfindung eingeschlossen.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate.

Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z.B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Pharmaka, insbesondere aber in Analogie zu den in der EP-A-459 256 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 5 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 20 mg/kg, insbesondere 1 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 8 ein, filtriert über eine Ionenaustauschersäule, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein, lyophilisiert gegebenenfalls und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "4-piperidylethyl" stets "2-(4-piperidyl)-ethyl", "4-piperidylpropyl" stets "3-(4-piperidyl)-propyl" und "4-piperidylbutyl" stets "4-(4-piperidyl)-butyl". Ebenso bedeutet "4-piperazinylethyl" stets "2-(4-piperazinyl)-ethyl", "4-piperazinylpropyl" "3-(4-piperazinyl)-propyl" und "4-piperazinylbutyl" "4-(4-piperazinyl)-butyl". Eingeschlossen sind hierbei auch die mit Schutzgruppen versehenen Derivate, z.B. die BOC-geschützten Verbindungen.

### Beispiel 1

Zu einer Lösung von 1,2 g 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin ("A") in 20 ml DMF gibt man 3,0 g 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich durch Reaktion von 4-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-anilin mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu N-[4-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-2,3-dihydroxy-propyl-amin, Umsetzung mit Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-[4-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on, reduktive Spaltung der 5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe, Umsetzung mit Benzoylchlorid und anschließende Veresterung mit Methansulfonylchlorid], gelöst in 10 ml DMF, hinzu und röhrt 60 Min. bei Raumtemperatur. Nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung erhält man das 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 114°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "A"

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 150°,  
 $[\alpha]_{D}^{20} = +33,4^{\circ}$  (DMSO);

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(S)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(S)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 149°,  
 $[\alpha]_{20}^D = -32,6^\circ$  (DMSO);

5 mit 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-methyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
 129°;

10 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-methyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
 176°;

15 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-methyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
 134-135°;

20 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-  
 oxazolidin-2-on, Dihydrochlorid, F. 91-93°;

mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 160-  
 161°;

25 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 172-173°;

30 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-methyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on,  
 186-187°.

**Beispiel 2**

45 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 1,2 g 4-Ethoxycarbonylethyl-piperazin ("B") in 20 ml DMF mit  
 3,0 g 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on [erhältlich gemäß Beispiel 1],  
 gelöst in 10 ml DMF, nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung das 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phe-  
 nyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 163-164°.

50 Analog erhält man durch Umsetzung von "B"

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(S)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(S)-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 149-150°,  
 $[\alpha]_{20}^D = -32,6^\circ$  (DMSO);

55 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 225-226°,  
 $[\alpha]_{20}^D = +33,0^\circ$  (DMSO);

EP 0 741 133 A2

mit 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-ethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
130-131°;

5 mit 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5R-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5R-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
133-134°,  $[\alpha]_D^{20} = +29.5^\circ$  (DMSO);

10 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
168°;

20 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxa-  
zolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazo-  
lidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

50 Beispiel 3

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 1,2 g 4-tert.-Butoxycarbonylethyl-piperazin ("C") in 20 ml DMF durch Umsetzung mit 3,0 g 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxa-zolidin-2-on [erhältlich gemäß Beispiel 1] nach Entfernung des Lösungsmittels und üblicher Aufarbeitung das 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 136-137°.

Analog erhält man durch Umsetzung von "C"

**EP 0 741 133 A2**

mit 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on,  
F. 133°;

5 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-  
oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
174°;

20 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-  
oxazolidin-2-on, F. 80°;

25 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
205°;

mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 111-  
113°;

30 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 4**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Methoxycarbonylethyl-piperazin durch Umsetzung

40 mit 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-  
oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

**EP 0 741 133 A2**

mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 5**

30 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Isopropoxycarbonylethyl-piperazin durch Umsetzung

mit 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 6**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-n-Butoxycarbonylethyl-piperazin durch Umsetzung

25 mit 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

**EP 0 741 133 A2**

mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**15 Beispiel 7**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Benzylloxycarbonylethyl-piperazin durch Umsetzung

20 mit 3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 25 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzylloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 8**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Methoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

10 mit 3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 9**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Isopropoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

- 5 mit 3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 10 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 15 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 20 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 25 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 30 mit 3-[4-(N-Methoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 35 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 40 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 45 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;
- 50 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-isopropoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

**Beispiel 10**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-n-Butoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

- mit 3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-n-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

45 **Beispiel 11**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Benzyloxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-Benzyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Benzyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
   3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-benzyloxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

#### 40 Beispiel 12

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazin durch Umsetzung

mit 3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzylloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 164°;

50 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

35 Beispiel 13

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 3-Oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

40 mit 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazino-methyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 180-181°;

50 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(3-oxo-4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 14**

35 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Ethoxycarbonyl-piperidin durch Umsetzung

mit 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzylcarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylpiperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

**EP 0 741 133 A2**

mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 158-159°,  $[\alpha]_D^{20} = +32,7^\circ$  (DMSO);

15 mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-

25 piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 15**

30 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidin durch Umsetzung

mit 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidino-methyl)-oxazoli-  
din-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
142°;

40 mit 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-  
2-on;

45 mit 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazoli-  
din-2-on;

50 mit 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxycarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidino-  
methyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-  
2-on;

mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxypiperidinome-  
thyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Furoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Thienoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-piperidinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 16**

0,9 g 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-N-butylsulfonylamino-ethyl)-phenoxymethyl]-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 1 durch Umsetzung von 4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-anilin mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu N-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-2,3-dihydroxy-propyl-amin, Umsetzung mit Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on, Veresterung mit Methan-sulfonylchlorid und Umsetzung mit p-(2-Ethoxycarbonyl-2-N-butylsulfonylamino-ethyl)-Na-phenolat] werden in 50 ml Methanol gelöst und an Raney-Nickel hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Produkt wird mit 20 ml Essigsäureethylester in der Wärme behandelt und nach Abkühlen abgesaugt. Man erhält 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-N-butylsulfonylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe ausgehend

40 von 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-N-methylsulfonylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2-N-methylsulfonylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on;

45 von 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2- $\alpha$ -naphthoylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2- $\alpha$ -naphthoylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on;

50 von 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2- $\beta$ -naphthoylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-ethoxycarbonyl-2- $\beta$ -naphthoylamino-ethyl)-phenoxy methyl]-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 17**

0,5 g 1-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazino]-piperidin [erhältlich durch Umsetzung von 1-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-chlor-piperidin mit 1-(2-Ethoxy-carbonylethyl)-piperazin] werden in 50 ml Methanol gelöst und an Raney-Nickel hydriert. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und

das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Produkt wird mit 20 ml Essigsäureethylester in der Wärme behandelt und nach Abkühlen abgesaugt. Man erhält 1-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-4-[4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperazino]-piperidin.

Analog erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe ausgehend

- 5 von 1-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-4-(1-ethoxycarbonyl-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin:  
1-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-4-(1-ethoxycarbonyl-methyl-piperidin-4-yl)-piperazin;
- 10 von 1-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-4-[4-(ethoxycarbonyl-methyl)-piperazino]-piperidin:  
1-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-4-[4-(ethoxycarbonyl-methyl)-piperazino]-piperidin;
- 15 von 1-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin:  
1-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-4-[1-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-piperidin-4-yl]-piperazin.

#### 15 Beispiel 18

Analog Beispiel 17 erhält man ausgehend von 1,1 g 2-Oxo-3(S)-ethoxycarbonyl-methyl-5(S)-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4'-oxymethyl-biphenyl]-pyrrolidin [erhältlich durch Umsetzung 4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4'-hydroxy-biphenyl-Na-salz mit 2-Oxo-3(S)-ethoxycarbonyl-methyl-5(S)-methylsulfonyl-pyrrolidin] durch Hydrierung in 50 ml Methanol an Raney-Nickel nach üblicher Aufarbeitung das 2-Oxo-3(S)-ethoxycarbonyl-methyl-5(S)-(4-N-benzoyl-amidino-4'-oxymethyl-biphenyl)-pyrrolidin. Analog erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe ausgehend

- 25 von 2-Oxo-3(R)-ethoxycarbonyl-methyl-5(S)-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4'-oxymethyl-biphenyl]-pyrrolidin  
das  
2-Oxo-3(R)-ethoxycarbonyl-methyl-5(S)-(4-N-benzoylamidino-4'-oxymethyl-biphenyl)-pyrrolidin;
- 30 von 2-Oxo-3(R)-ethoxycarbonyl-methyl-5(R)-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4'-oxymethyl-biphenyl]-pyrrolidin  
das  
2-Oxo-3(R)-ethoxycarbonyl-methyl-5(R)-(4-N-benzoylamidino-4'-oxymethyl-biphenyl)-pyrrolidin;
- 35 von 2-Oxo-3(S)-ethoxycarbonyl-methyl-5(R)-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4'-oxymethyl-biphenyl]-pyrrolidin  
das  
2-Oxo-3(S)-ethoxycarbonyl-methyl-5(R)-(4-N-benzoylamidino-4'-oxymethyl-biphenyl)-pyrrolidin.

#### Beispiel 19

0,7 g N-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-bernsteinsäureamid [erhältlich durch Umsetzung von Monobernsteinsäurechlorid mit p-(N-Benzoyl-amidino)-anilin] werden in 70 ml Butanol gelöst und in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid mit einem Äquivalent 3-Amino-4-pentinsäureethylester versetzt. Anschließend, nach drei Stunden röhren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält N-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-N'-(1-ethoxycarbonyl-methyl)-prop-2-in-1-yl-bernsteinsäurediamid.

Analog erhält man durch Umsetzung von N-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-bernsteinsäureamid

- 45 mit 3(S)-Amino-4-pentinsäureethylester das  
N-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-N'-(1(S)-ethoxycarbonyl-methyl)-2-propin-1-yl-bernsteinsäurediamid;
- 50 mit 3(R)-Amino-4-pentinsäureethylester das  
N-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-N'-(1(R)-ethoxycarbonyl-methyl)-2-propin-1-yl-bernsteinsäurediamid.

#### Beispiel 20

Analog Beispiel 16 erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe ausgehend von 1,2,4,5-Tetrahydro-2-ethoxycarbonylmethyl-3-oxo-4-N-(2-phenylethyl)-8-[4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl-N-methylcarbamoyl]-benzodiazepin [erhältlich durch Umsetzung von 1,2,4,5-Tetrahydro-2-ethoxycarbonylmethyl-3-oxo-4-N-(2-phenylethyl)-8-carboxy-benzodiazepin mit 4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-N-methylanilin] nach üblicher Aufarbeitung das 1,2,4,5-Tetrahydro-2-ethoxycarbonylmethyl-3-oxo-4-N-(2-phenylethyl)-8-[4-(N-benzoylamidino)-phenyl-N-methylcarbamoyl]-benzodiazepin.

**Beispiel 21**

5 0,6 g 3-[4-(4-(N-Benzoylpiperidin-4-yl)-butoxy)-phenyl]-3-amino-propionsäureethylester [erhältlich durch Umsetzung von 3-(4-Hydroxy-phenyl)-3-N-BOC-amino-propionsäureethylester-Na-salz mit 1-Chlor-4-(N-benzoylpiperidin-4-yl)-butan und anschließende Abspaltung der Schutzgruppe] werden in 50 ml THF gelöst, mit einem Äquivalent n-Butylsulfonylchlorid versetzt und zwei Stunden bei Raum-temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung wie üblich aufgearbeitet, man erhält 3-[4-(4-(N-Benzoylpiperidin-4-yl)-butoxy)-phenyl]-3-N-butylsulfonylaminopropionsäureethylester.

**10 Beispiel 22**

Analog Beispiel 16 erhält man ausgehend von 1,1 g 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on [erhältlich durch Reaktion von 4-(5-Oxo-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-anilin mit 2,3-Epoxypropan-1-ol zu N-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-2,3-dihydroxy-propyl-amin, 15 Umsetzung mit

Diethylcarbonat in Gegenwart von K-tert.-butylat zu 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on, Veresterung mit Methansulfonylchlorid und Umsetzung mit 1-(1,2-Diethoxycarbonylethyl)-piperazin] durch Hydrierung an Raney-Nickel nach üblicher Aufarbeitung das 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonyl)-ethyl]-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on, F. 136°.

20 Analog erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe

- aus 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Acetylamilidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Acetylamilidino)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Acetylamilidino)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Ethyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Propionylamilidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Ethyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Propionylamilidino)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-Ethyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Propionylamilidino)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-(3-Pyridyl)-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridyl)-amidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- aus 3-[4-(5-(3-Pyridyl)-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das

3-[4-(N-(3-Pyridyl)-amidino)-phenyl]-5-[4-(1-carboxy-2-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;

aus 3-[4-(5-(3-Pyridyl)-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-  
5 oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridyl)-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-carboxy-1-ethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 23

Analog Beispiel 16 erhält man ausgehend von 0,8 g 1-[3-(4-Hydroxyphenyl)-2-N-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-benzoyl)-amino-propionyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin [erhältlich durch Reaktion von 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-N-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-benzoyl)-amino-propionsäurechlorid mit 4-(Ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin] durch Hydrierung an Raney-Nickel nach üblicher Aufarbeitung das 1-[3-(4-Hydroxyphenyl)-2-N-(4-(N-benzoyl-amidino)-benzoyl)-amino-propionyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin.

Analog erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe

aus 1-[3-Phenyl-2-N-(4-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-benzoyl)-amino-propionyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-  
20 piperidin das  
1-[3-Phenyl-2-N-(4-(N-benzoyl-amidino)-benzoyl)-amino-propionyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin;  
aus 1-[2-N-(4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-benzoyl)-amino-propionyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin  
das  
1-[2-N-(4-(N-Benzoyl-amidino)-benzoyl)-amino-propionyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin;  
25 aus 1-[2-N-(4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-benzoyl)-amino-acetyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin das  
1-[2-N-(4-(N-Benzoyl-amidino)-benzoyl)-amino-acetyl]-4-(ethoxycarbonylmethoxy)-piperidin.

### Beispiel 24

0,8 g 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxy-carbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on [erhältlich nach Bsp. 22] werden in 60 ml Methanol suspendiert, mit 10 ml 2 N NaOH-Lösung ver-setzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rück-stand in Wasser aufgenommen, der pH-Wert durch Zugabe von verdünnter HCl auf 3 eingestellt und die Reaktionsmischung über einen Ionenaustauscher filtriert. Das Filtrat wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels und anschließende Gefriertrocknung erhält man das 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-dicarboxy-ethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

Analog erhält man durch Verseifung:

aus 3-[4-(N-Acetylaminido)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
40 3-[4-(N-Acetylaminido)-phenyl]-5-[4-(1,2-dicarboxy-ethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;  
aus 3-[4-(N-Propionylaminido)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Propionylaminido)-phenyl]-5-[4-(1,2-dicarboxy-ethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;  
45 aus 3-[4-(N-(3-Pyridyl)-amidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-diethoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-(3-Pyridyl)-amidino)-phenyl]-5-[4-(1,2-dicarboxy-ethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

### Beispiel 25

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin ("A")

mit 3-[4-(N-4-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-4-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;  
55 mit 3-[4-(N-4-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-4-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-4-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonyl-methyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 115-120°;

5 mit 3-[4-(N-3,4-Methylendioxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3,4-Methylendioxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 168-169°;

10 mit 3-[4-(N-4-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-4-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-4-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5(R)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 153-154°,  $[\alpha]_D^{20} = +31,2^\circ$  (DMSO);

25 mit 3-[4-(N-4-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-4-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-4-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-4-tert.-Butylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-tert.-Butylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-3-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-3-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-3-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3,4-Dimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3,4-Dimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazino-methyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5(R)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 128-129°,  $[\alpha]_D^{20} = +29,7^\circ$  (DMSO);

mit 3-[4-(N-3-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-3-tert.-Butylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-tert.-Butylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-2-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-2-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-2,3,4-Trimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2,3,4-Trimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-2-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 121°;

mit 3-[4-(N-2-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-2-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-2-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-2-tert.-Butylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-2-tert.-Butylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

#### 40 Beispiel 26

Analog Beispiel 24 erhält man durch Verseifung der 4-Ethoxycarbonylethyl-piperazine aus Beispiel 2 die folgenden Säurederivate:

45 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Ditrifluor-acetat, F. 172°;  
 3-[4-(N-Benzoyloxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Ditrifluoracetat, F. 134°;  
 3-[4-(N-Phenoxy carbonylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-[4-(N-(3-Pyridylcarbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 50 3-[4-(N-(1-Methyl-piperidyl-4-oxy carbonyl)-amidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Ditrifluoracetat-Dihydrat, F. 99-100°;  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl-amidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 102°;  
 55 3-[4-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Ditrifluoracetat-Hydrat, F. 174°;  
 3-[4-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Ditrifluor-acetat, F. 111-113°;  
 3-[4-(N-2-Naphthoylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

3-[4-(N-Diphenylacetyl-amidino)-phenyl]-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Ditrifluoracetat, F. 80-83.

**Beispiel 27**

5 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin ("A")  
mit 3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

10 **Beispiel 28**

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-Ethoxycarbonylethyl-piperazin  
15 mit 3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 29**

20 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Acetoxyphenoxy carbonyl)-piperidin  
mit 3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(2-acetoxyphenoxy carbonyl)-piperidino]-oxazolidin-2-on.

25 **Beispiel 30**

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Acetoxyphenoxy carbonyl)-piperidin  
mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
30 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-acetoxyphenoxy carbonyl)-piperidino]-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 31**

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Acetoxyphenoxy carbonylmethyl)-piperazin  
35 mit 3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(2-acetoxyphenoxy carbonylmethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

40 **Beispiel 32**

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Acetoxyphenoxy carbonylethyl)-piperazin  
mit 3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
45 3-[4-(N-2-Acetoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(2-acetoxyphenoxy carbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 33**

50 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Acetoxyphenoxy carbonylmethyl)-piperazin  
mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-acetoxyphenoxy carbonylmethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

55 **Beispiel 34**

Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-(2-Acetoxyphenoxy carbonylethyl)-piperazin

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoyl-amidino)-phenyl]-5-[4-(2-acetoxyphenoxy carbonyl ethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 35**

5 Analog Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von 4-Ethoxycarbonylethyl-piperazin

mit 3-[4-(N-4-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-4-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-4-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F.  
 147-150°;

20 mit 3-[4-(N-3,4-Methylendioxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3,4-Methylendioxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-4-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 187°;

30 mit 3-[4-(N-4-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-4-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-4-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-4-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-4-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

50 mit 3-[4-(N-3-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-3-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Methoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

mit 3-[4-(N-3,4-Dimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3,4-Dimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

55 mit 3-[4-(N-3-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, 130-131°;

mit 3-[4-(N-3-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-3-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

## EP 0 741 133 A2

mit 3-[4-(N-3-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

5 mit 3-[4-(N-3-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

10 mit 3-[4-(N-3-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-3-Methoxycarbonylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

15 mit 3-[4-(N-2-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Chlorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

20 mit 3-[4-(N-2-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Fluorbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

25 mit 3-[4-(N-2,3,4-Trimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2,3,4-Trimethoxybenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

30 mit 3-[4-(N-2-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Trifluormethylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-2-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Cyanbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

40 mit 3-[4-(N-2-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Nitrobenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

45 mit 3-[4-(N-2-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-2-Methylbenzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

### Beispiel 36

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-tert.-Butoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

50 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on, F. 160°,  $[\alpha]_{20}^D = +32,7^\circ$ ;  
mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on das  
3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 182°.

### 55 Beispiel 37

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-Methoxycarbonylmethyl-phenolat-Natriumsalz durch Umsetzung

mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-chlormethyl-oxazolidin-2-on das 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-methoxycarbonylmethyl-phenoxyethyl)-oxazolidin-2-on, F. 170°;  
 Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 4-(1-Methoxycarbonyl-1-N-butylsulfonylamino-ethyl)-phenolat-Natriumsalz durch Umsetzung

5 mit 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-[4-(1-methoxycarbonyl-1-N-butylsulfonylamino-ethyl-phenoxyethyl)-oxazolidin-2-on.

**10 Beispiel 38**

Analog Beispiel 1 erhält man ausgehend von 1-Ethoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

15 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(R)-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 142-143°;

20 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(S)-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(S)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 142-143°;

25 mit 3-[4-(N-Isopropoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(R)-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Isopropoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 129-130°,  $[\alpha]_{20}^D = +31,2^\circ$  (DMSO);

30 mit 3-[4-(N-Isopropoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(S)-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Isopropoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(S)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

35 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(R)-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, F. 175-176°,  $[\alpha]_{20}^D = +51^\circ$  (Methanol);  
 Analog erhält man ausgehend von 1-tert.-Butoxycarbonylmethyl-piperazin durch Umsetzung

40 mit 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(S)-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5(S)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on,  
 F. 181°;

45 mit 3-[4-(N-Ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-chlormethyl-oxazolidin-2-on das  
 3-[4-(N-Ethoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-tert.-butoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on.

**Beispiel 39**

45 Analog Beispiel 17 erhält man durch reduktive Spaltung der 5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-Gruppe ausgehend von 1-[4-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-phenyl]-4-[4-ethoxycarbonyl-piperidino]-piperidin [erhältlich durch Umsetzung von 1-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazolin-3-yl)-4-chlor-piperidin mit 1-(Ethoxycarbonyl)-piperazin unter den Bedingungen, die in Beispiel 1 angegeben werden] das 1-[4-N-Benzoylamidino)-phenyl]-4-[4-(ethoxycarbonyl)-piperidino]-piperidin, F. 118-119°.

**Beispiel 40**

55 Analog Beispiel 24 erhält man durch Verseifung von  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on [F. 114°, Beispiel 1]  
 das 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxymethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Bis-Trifluoracetat, F. 91°;  
 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on [F. 150°, Beispiel 1]  
 das 3-[4-(N-Benzoylamidino)-phenyl]-5(R)-(4-carboxymethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Bis-Trifluoracetat, F.  
 147-150°,  $[\alpha]_{20}^D = 27,6^\circ$ ;

3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-ethoxycarbonylmethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on [F. 181°, Beispiel 39]  
 das 3-[4-(N-Methoxycarbonylamidino)-phenyl]-5-(4-carboxymethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on, Bis-Trifluoracetat, F. 92-93°.

5 Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

10 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat werden in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

**Beispiel B: Suppositorien**

15 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

25 Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

**Beispiel E: Tabletten**

30 Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

35 Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

40 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

**Beispiel H: Ampullen**

45 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

**Patentansprüche**

50 1. Verbindungen der Formel I



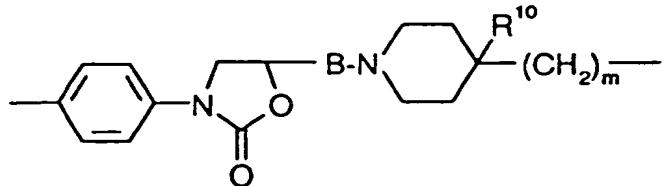
worin

R

(a)

5

10



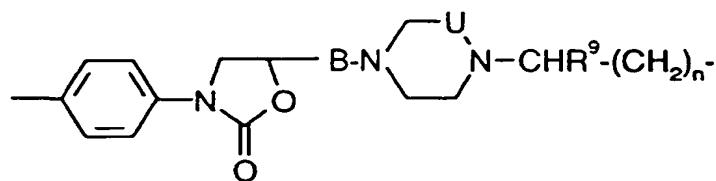
15

mit B = CH<sub>2</sub>, CO oder CS, R<sup>10</sup> = OH oder H und  
m = 0, 1, 2, 3 oder 4;

25

(b)

20



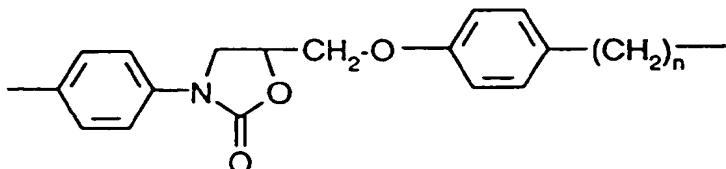
25

mit B = CH<sub>2</sub>, CO oder CS, U = CH<sub>2</sub> oder CO und R<sup>9</sup> = H,  
CO<sub>2</sub>H oder CO<sub>2</sub>A sowie n = 0, 1, 2 oder 3;

30

(c)

35



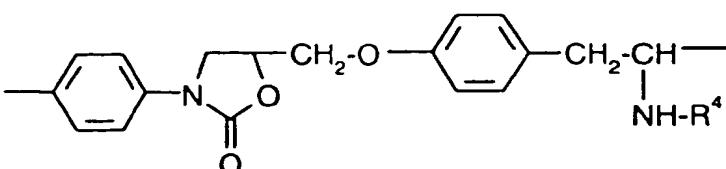
40

mit n = 1, 2, 3 oder 4;

50

(d)

45

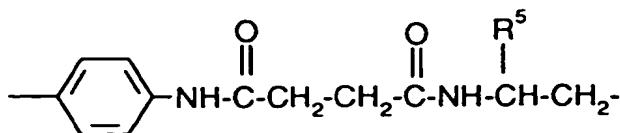


55

mit R<sup>4</sup> = H, A-SO<sub>2</sub>, Ar-SO<sub>2</sub>, A-CO, Ar-CO oder Het-CO;

(e)

5

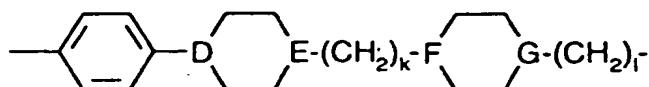


10

mit  $\text{R}^5 = \text{H}, \text{A}, \text{Alkinyl}, \text{Alkenyl}$  mit jeweils 2-5 C-Atomen oder Ar;

(f)

15

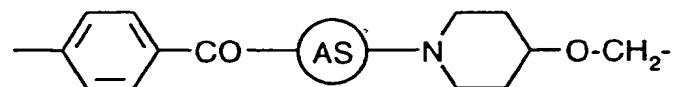


20

mit D, E, F und G jeweils unabhängig voneinander CH oder N und  
k und l jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei k = 0 ausgeschlossen ist, sofern E und  
F jeweils N und l = 0 ausgeschlossen ist, sofern G = N bedeuten;

25

(g)



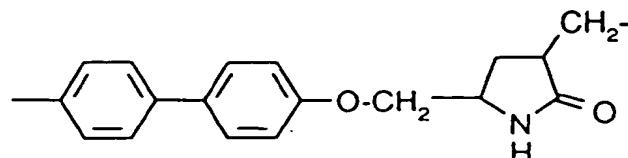
30

wobei AS einen Aminosäurerest, ausgewählt aus einer Gruppe bestehend aus Ala, Arg, Asn, Asp,  
Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr oder Val, bedeutet, welcher über  
Peptidbindungen gebunden ist;

35

(h)

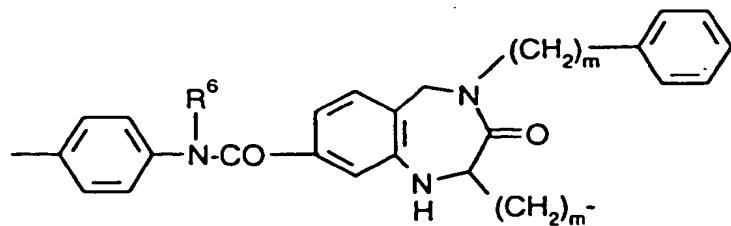
40



45

(i)

50

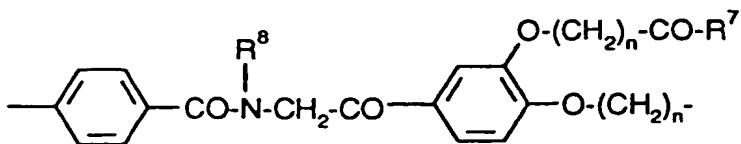


55

mit  $\text{R}^6 = \text{H}$  oder  $\text{A}$  und  
 $\text{m}$  jeweils unabhängig voneinander 0, 1, 2, 3 oder 4;

(k)

5



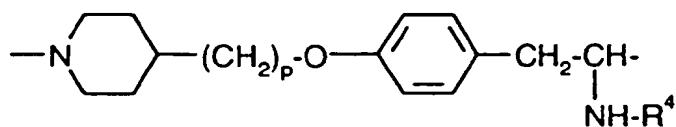
10

mit  $R^7 = OH, OA, OAr, OHet, NHOH, NH_2, NHA$  oder  $NA_2$ ,  $R^8 = H$  oder  $A$  und  
 $n$  jeweils unabhängig voneinander 1, 2, 3 oder 4;  
oder

15

(l)

20



wobei  $R^4$  die bereits unter (d) angegebene Bedeutung besitzt und  $p$  2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

25  $R^1 = H, A, Ar-CO, A-CO, OH, OA$  oder  $AO-CO$ ;

$R^2 = OH, OA, OAr, OHet, NHOH, NH_2, NHA$  oder  $NA_2$ ;

30  $R^3 = A-CO, Ar-CO, Het-CO, Het-O-CO, Ar-O-CO, A-O-CO, Ar-SO_2$  oder  $A-SO_2$ ;

$A = Alkyl$  mit 1 bis 6 C-Atomen;

35  $Ar =$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  $A, F, Cl, Br, I, OA, -O-CH_2-O-$ ,  $COOA$ ,  $COOH$ ,  $CF_3$ ,  $OH$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $O-CO-A$ ,  $NHA$  oder  $NA_2$  substituiertes Aryl mit 6 bis 10 C-Atomen Diphenylmethyl oder Benzyl und

40  $Het =$  einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterozyklus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch  $F, Cl, Br, CF_3, A, OH, OA, CN$  oder  $NO_2$  substituiert sein kann,

45 bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Enantiomere oder Diastereomere der Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

45

3.

- (a) 3-p-(N-Benzoylamidino)-phenyl-5-[4-(ethoxycarbonylmethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- 50 (b) 3-p-(3-Pyridylcarbonylamidino)-phenyl-5-[4-(ethoxycarbonylmethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- (c) 3-p-(N-Methyl-4-piperidyloxycarbonylamidino)-phenyl-5-[4-(ethoxycarbonylmethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- 55 (d) 3-p-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl-5-[4-carboxyethyl-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;
- (e) 3-p-(N-1-Naphthoylamidino)-phenyl-5-(4-carboxyethyl-piperazinomethyl)-oxazolidin-2-on;

(f) 3-p-[N-(Ethoxycarbonylmethylcarbamoyl)-amidino]-phenyl-5-[4-(tert.-butoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on;

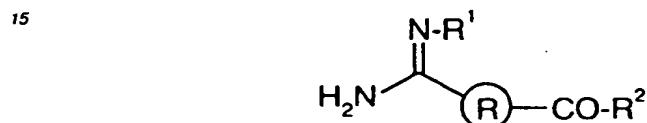
(g) 3-p-(N-Methylsulfonylamidino)-phenyl-5-[4-(tert.-butoxycarbonylethyl)-piperazinomethyl]-oxazolidin-2-on

5 gemäß Anspruch 1.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

10 (i) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt, oder daß man

(ii) eine Verbindung der Formel II



20

worin

R, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> die angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der Formel III



30

worin

R<sup>3</sup> die angegebene Bedeutung besitzt  
und

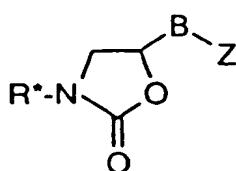
X OH, F, Cl, Br, I oder eine andere leicht verdrängbare Abgangsgruppe ist, bedeutet,

35

umsetzt, oder daß man

(iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 mit R = (a), (b), (c) oder (d),  
eine Verbindung der Formel IV

40

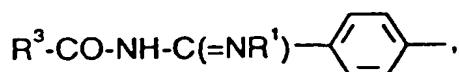


45

worin

50

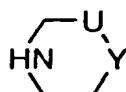
R\*



wobei R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup>, ebenso wie B, die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen  
und

EP 0 741 133 A2

5 Z Cl, Br, I, OH oder eine reaktionsfähig veresterte OH-Gruppe bedeutet,  
mit einer Verbindung der Formel Va



Va,

worin

10 Y -CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-COR<sup>2</sup>, -N-CH(CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR oder -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>2</sup>, wobei U R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup>, m und  
n die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, oder einer Verbindung der Formel Vb

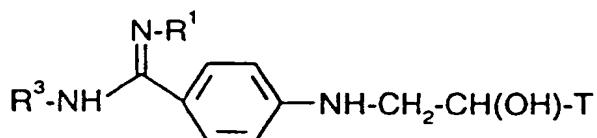


Vb,

worin

20 L -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>2</sup> oder -CH<sub>2</sub>CH(NHR<sup>4</sup>)-COR<sup>2</sup>, wobei R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und n die in Anspruch 1 angegebenen  
Bedeutungen besitzen, und

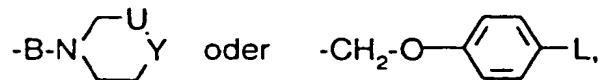
25 X' OH oder einen aus OH ableitbaren salzartigen Rest bedeutet,  
umsetzt, oder daß man  
eine Verbindung der Formel VI



VI,

worin

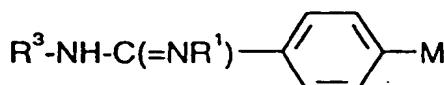
T



45 wobei B, L, U und Y sowie

R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> die bereits angegebenen Bedeutungen haben, mit einem reaktionsfähigen Derivat der Kohlen-  
säure umsetzt, oder daß man

50 (iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, mit R = (e), (f), (g), (h), (i) oder (k), eine  
Verbindung der Formel VII



VII,

worin

EP 0 741 133 A2

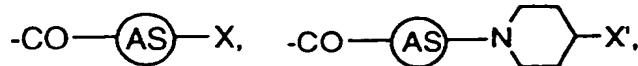
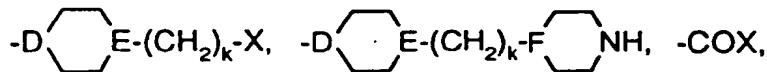
R<sup>1</sup> und R<sup>3</sup> die bereits angegebenen Bedeutungen haben, und

M NH<sub>2</sub>, NH-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COX,

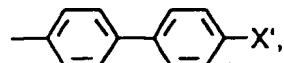
5



10



15



20 -NR<sup>6</sup>H oder -CONR<sup>8</sup>H, wobei D, E, F, X, X', (AS), R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> und k die bereits angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel VIII

R<sup>2</sup>-CO-Q

VIII,

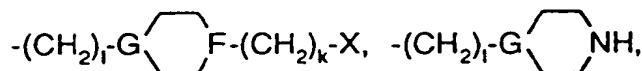
25

worin

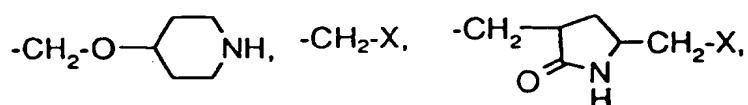
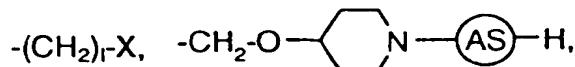
R<sup>2</sup> die angegebene Bedeutung besitzt und

Q -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>5</sup>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COX, -CH<sub>2</sub>-CHR<sup>5</sup>-NH<sub>2</sub>,

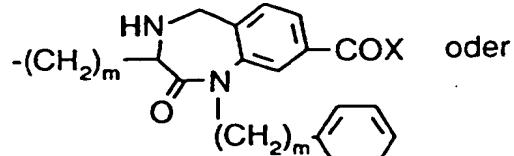
30



35



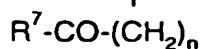
45



50



55

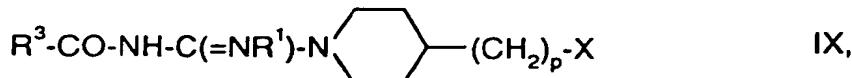


EP 0 741 133 A2

wobei F, G, X, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>,  $\oplus$  · k, l, m und n die bereits angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, oder daß man

(v) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, mit R = (I), eine Verbindung der Formel IX

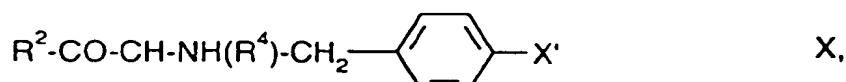
5



10

worin  
R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, X und p die angegebenen Bedeutungen besitzen,  
mit einer Verbindung der Formel X

15



20

worin  
R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> und X' die angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt, oder daß man zur Herstellung einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, in einer Verbindung,  
die an sich der Formel I entspricht

25

(vi) einen Rest R<sup>1</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> umwandelt, indem man

- alkyliert oder acyliert, oder daß man

30

(vii) einen Rest R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>2</sup> umwandelt, indem man

- ein Amid alkyliert
- eine Cyan-Gruppe vollständig oder teilweise hydrolysiert
- eine COOH-Gruppe verestert oder

35

- eine COOH- oder COOA-Gruppe in ein Amid überführt, oder daß man,

(viii) eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

40 5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbfüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Darreichungsform bringt.

45 6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I, gemäß Anspruch 1, und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

7. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

50

8. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

55



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 741 133 A3

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:  
29.01.1997 Patentblatt 1997/05

(43) Veröffentlichungstag A2:  
06.11.1996 Patentblatt 1996/45

(21) Anmeldenummer: 96106423.5

(22) Anmeldetag: 24.04.1996

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 263/20, C07D 401/12,  
C07D 401/04, C07D 413/12,  
C07D 413/06, C07D 211/58,  
C07D 211/22, C07D 211/44,  
C07D 207/26, C07D 243/24,  
C07C 257/18, A61K 31/155,  
A61K 31/42, A61K 31/445,  
A61K 31/495, A61K 31/55,  
A61K 31/34, A61K 31/38

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:  
LT LV SI

(30) Priorität: 05.05.1995 DE 19516483

(71) Anmelder: MERCK PATENT GmbH  
64293 Darmstadt (DE)

(72) Erfinder:

- Gante, Joachim, Prof.  
64289 Darmstadt (DE)
- Juraszyk, Horst, Dr.  
64342 Seeheim (DE)
- Raddatz, Peter, Dr.  
64342 Seeheim (DE)
- Wurziger, Hanns, Dr.  
64291 Darmstadt (DE)
- Bernotat-Danielowski, Sabine, Dr.  
61231 Bad Nauheim (DE)
- Melzer, Guido, Dr.  
65719 Hofheim/Ts. (DE)

(54) Adhäsionsrezeptor-Antagonisten

(57) Verbindungen der Formel I



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze, hemmen die Bindung von Fibrinogen an den entsprechenden Rezeptor und können zur Behandlung von Thrombosen, Osteoporosen, Tumorerkrankungen, Apoplexie, Herzinfarkt, Ischämien, Entzündungen, Arteriosklerose und osteolytischen Erkrankungen eingesetzt werden.

EP 0 741 133 A3



Europäisches  
Patentamt

**EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT** Nummer der Anmeldung  
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 96 10 6423

<b>EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE</b>			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	WO-A-94 14776 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) * Seite 16, Verbindung links unten; Seite 59, Beispiel 2e * * Ansprüche 1,12,13 * ---	1,6,7	C07D263/20 C07D401/12 C07D401/04 C07D413/12 C07D413/06
X	WO-A-93 00095 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) * Seite 26, Verbindung links unten; Seite 69, Beispiel 18g * * Ansprüche 1,16-18 * ---	1,6,7	C07D211/58 C07D211/22 C07D211/44 C07D207/26 C07D243/24
X	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 2, Nr. 9, 1994, Seiten 897-908, XP000196285 W.E. BONDINELL ET AL.: "Design of a Potent and Orally Active Nonpeptide Platelet Fibrinogen Receptor (GPIIb/IIIa) Antagonist" * Seite 899, Verbindungen 15 und 18 * ---	1	C07C257/18 A61K31/155 A61K31/42 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/55 A61K31/34 A61K31/38
E	EP-A-0 710 657 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,2,5-7 * ---	1,2,5-7	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
A,D	EP-A-0 623 615 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,2,4-6 * ---	1,5-7 -/-	C07D C07C
<b>UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE</b>			
<p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:      Unvollständig recherchierte Patentansprüche:      Nicht recherchierte Patentansprüche:      Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Obwohl der Anspruch 8 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers (Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird) bezieht (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Präfer	
BERLIN	29.November 1996	Hass, C	
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b>		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst zu oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
<small>EPO FORM 1500.10 (1990-01-01) (PMD)</small>			



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 96 10 6423

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kenntzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.Cl.6)
A,P	EP-A-0 697 408 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1,2,6,7,9 *	1,2,5-7	
	---		
A	EP-A-0 645 376 (MERCK PATENT GMBH) * Ansprüche 1-3,5-7 *	1,2,5-7	
	---		
A	US-A-5 344 957 (P.R. BOVY ET AL.) * Zusammenfassung; Ansprüche 1,15; Beispiele *	1,6,7	
	---		
A	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 2, Nr. 9, 1994, Seiten 881-95, XP000575048 P.R. BOVY ET AL.: "Design of Orally Active, Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonists. An Evolutionary Process from the RGD Sequence to Novel Anti-Platelet Aggregation Agents" * Seite 883, Verbindungen 6 und 7 *	1	
	---		
A	CIRCULATION, Bd. 91, Nr. 2, 1995, Seiten 403-10, XP000196284 N.S. NICHOLSON ET AL.: "SC-54684A: An Orally Active Inhibitor of Platelet Aggregation" * Seite 404, Figur 1 *	1	
	---		
A,P	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 38, Nr. 13, 1995, Seiten 2378-94, XP000579664 J.A. ZABLOCKI ET AL.: "Potent in Vitro and in Vivo Inhibitors of Platelet Aggregation Based Upon the Arg-Gly-Asp Sequence of Fibrinogen. (Aminobenz- amidino)succinyl (ABAS) Series of Orally Active Fibrinogen Receptor Antagonists" * Seite 2327 oben, Figur 1 *	1	
	---		
		-/-	



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 96 10 6423

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrieb Anspruch	
A	EP-A-0 542 363 (GLAXO GROUP LTD.) * Ansprüche 1,14-16 *	1,6,7	
	---		
A	DE-A-42 34 295 (DR. K. THOMAE GMBH) * Ansprüche 1,5,7-9 *	1,5-7	
	---		
A,D	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 37, Nr. 23, 1994, Seiten 3882-5, XP000579663 C.D. ELDRED ET AL.: "Orally Active Non-Peptide Fibrinogen Receptor (GPIIb/IIIa) Antagonists: Identification of 4-[4-(Aminoiminomethyl)phenyl]-1- piperazinyl]-1-piperidineacetic Acid as a Long-Acting, Broad Spectrum Antithrombotic Agent" * Seite 3883, Schema 1 und Tabelle 2, Verbindung 14 *	1	
	---		
A	THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, Bd. 70, Nr. 5, 1993, Seiten 817-21, XP000196280 J.-P. CARTEAUX ET AL.: "Ro 44-9883, a New Non-Peptidic GPIIb-GPIIIa Antagonist Prevents Platelet Loss in a Guinea Pig Model of Extracorporeal Circulation" * Seite 818, Verbindung Ro-44-9883 *	1	
	---		
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 35, Nr. 23, 1992, Seiten 4393-407, XP000561169 L. ALIG ET AL.: "Low Molecular Weight, Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonists" * Seite 4396, Verbindungen 37a-37h; Seite 4397, Verbindungen 20 und 21 *	1	
	---		
		-/-	



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 96 10 6423

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	
A,P	WO-A-95 18619 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) * Seite 3, Zeile 1 - Zeile 29 * ---	1,6,7	
A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 115, Nr. 19, 1993, Seiten 8861-2, XP000196275 T.W. KU ET AL.: "Direct Design of a Potent Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonist Based on the Structure and Conformation of a Highly Constrained Cyclic RGD Peptide" * Seite 8861, Figur 1 * ---	1	
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 38, Nr. 1, 1995, Seiten 9-12, XP000579662 T.W. KU ET AL.: "Potent Non-peptide Fibrinogen Receptor antagonists Which Present an Alternative Pharmacophore" * Seite 10, Verbindungen 1 und 9 * ---	1	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
A,D	EP-A-0 381 033 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) * Seite 4, Zeile 7 - Zeile 10; Ansprüche 1,11-13; Beispiele 82,83 *	1,6,7	
A,P	WO-A-95 18111 (THE DU PONT MERCK PHARMACEUTICAL CO.) * Ansprüche 1,11,22 *	1,6,7	
A,D	EP-A-0 462 960 (MONSANTO CO.) ----		
A,D	EP-A-0 459 256 (MERCK PATENT GMBH) -----		

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**